Introduction à la toxicologie industrielle

PLAN

1. Généralités/Définitions
2. Formes d'intoxication (aigue, subaigüe, chronique)
3. Facteurs responsables d'une action élective d'un toxique sur un organe particulier
4. Facteurs influençant la réponse de l'organisme à un corps toxique
5. Mécanismes d'action d'un toxique
6. Evaluation de l'exposition aux agents chimiques dans l'industrie

Historique

La toxicologie

«toxicon » terme grec **«arc»**

flèches empoisonnées : première application intentionnelle d'une substance toxique.

XVIIIe siècle, et principalement au XIXe siècle que la toxicologie devint réellement une discipline scientifique.

Définition et but de la toxicologie

La toxicologie est la **science** qui traite des **poisons** ou **toxiques**, s'agissant de :

- leurs origines,
- leurs propriétés physiques, chimiques ou biologiques,
- leurs modalités et de leurs mécanismes d'action,
- leur détection et de leur dosage et
- des moyens de combattre leurs actions nocives.

Définition et but de la toxicologie

- **Un poison** est une substance qui produit une **action délétère** (troubles…mort) sur l'organisme vivant.

- Définition relative : toute substance en **quantité suffisante** peut **produire des effets nocifs (O_2, H_2O)**

Définition et but de la toxicologie

- **La toxicité** est la capacité inhérente à une substance de produire un **effet délétère sur l'organisme**

- Pour surveiller et définir des mesures de sécurité :
  - La toxicité intrinsèque d'une substance (sa capacité d'altérer la santé),
  - ses conditions d'utilisation (la probabilité d'entrée en contact avec des concentrations toxiques)

Définition et but de la toxicologie

Le risque indique la **probabilité** avec laquelle un effet toxique surviendra suivant les conditions d'emploi d'une substance déterminée.

Définition et but de la toxicologie

- **La toxicologie industrielle** est cet aspect de la toxicologie qui étudie plus particulièrement les **corps chimiques** utilisés dans **l'industrie.**

Définition et but de la toxicologie

La toxicologie industrielle traite :

- de l'identification,
- de l'analyse,
- du mécanisme, du métabolisme et des interactions des corps chimiques industriels,
- ainsi que de **la prévention** des effets toxiques qu'ils engendrent.

Définition et but de la toxicologie

But essentiel est de **prévenir** le développement des lésions, cette prévention fait appel à des méthodes de contrôle qui sont complémentaires :

Définition et but de la toxicologie

Déterminer des **limites tolérables d'exposition** (dans l'environnement ou l'atmosphère du poste de travail) : c'est **la surveillance de l'environnement.**

Définition et but de la toxicologie

- **Surveiller** les sujets exposés et dépister précocement une exposition excessive mais non encore dangereuse (dans les milieux biologiques) : c'est **l'analyse biologique.**

- **Rechercher des lésions** biochimiques ou physiologiques précoces (stade réversible) : c'est **la surveillance de l'état de santé**.

Principes généraux

Les formes d'intoxications :

- Il existe **03 formes** selon la rapidité d'apparition, la sévérité et la durée des symptômes, la rapidité d'absorption de la substance toxique et le temps d'exposition.
- Une terminologie assez pratique en fonction de la durée d'exposition peut-être retenue pour définir les différentes formes d'intoxication :

Principes généraux

- **L'intoxication aiguë** : est une exposition de **courte durée** et une **absorption rapide** du toxique en dose unique ou multiples sur une période ne dépassant pas **24 h**.
- En général, les manifestations d'intoxication se développent rapidement.
- La mort ou la guérison survient sans retard (séquelles possibles).
- +++ accidentelle en milieu professionnel.

Principes généraux

- **Intoxication subaiguë** : dans ce cas, des **expositions fréquentes** sur une période de **plusieurs jours ou semaines** sont nécessaires avant que les symptômes n'apparaissent.

- **L'intoxication chronique** : il s'agit **d'expositions répétées** pendant une **longue période** de temps. Les signes cliniques de l'intoxication se manifestent :
  - soit parce que le **poison s'accumule** dans l'organisme, c'est à dire que la **quantité éliminée** est **inférieure** à la **quantité absorbée**. La concentration du toxique augmente progressivement jusqu'à l'obtention d'une **concentration suffisante** pour engendrer des manifestations cliniques (c'est le cas du **plomb, mercure, cadmium**…)

- **L'intoxication chronique** : il s'agit **d'expositions répétées** pendant une **longue période** de temps. Les signes cliniques de l'intoxication se manifestent :
  - soit parce que les **effets engendrés** par les expositions répétées s'**additionnent** sans que le toxique s'accumule dans l'organisme (c'est le cas des **organophosphorés**)

Principes généraux

Les types d'action

- **Locale** : le toxique agit uniquement à l'endroit du contact, peau, yeux, tractus digestif, voies respiratoires.

- **Générale ou systémique** : l'action du toxique se manifeste à des sites éloignés de l'endroit du contact initial.

Les facteurs responsables d’une action élective d’un toxique sur un organe particulier

- Le **degré de perfusion** de l’organe : plus le débit sanguin est élevé plus la concentration du toxique est élevée;
- La **composition chimique** de l’organe (teneur en graisses des tissus et la lipophilie du toxique);
- La **situation** particulière sur la voie (trajet) du transport du toxique (poumon et toxique inhalé);
- Les caractéristiques biochimiques de l’organe (nombreuses mitoses, métabolisme d’un corps chimique en un dérivé plus toxique et
- besoins métaboliques particuliers de l’organe atteint (cerveau et O2)

Les facteurs influençant la réponse de l'organisme à un corps toxique

La réponse de l'organisme à un toxique dépend de:

- la **quantité fixée** aux sites d'action et
- de son **activité intrinsèque** c'est à dire la nature de l'interaction toxique et sites d'actions.

Les facteurs influençant la réponse de l'organisme à un corps toxique

- Deux processus fondamentaux conditionnent la réponse à l'agression toxique à savoir
  - le métabolisme de la substance
  - et son mécanisme d'action
- Ces processus sont soumis à de multiples influences parfois variables d'un individu à un autre.

Les facteurs influençant la réponse de l'organisme à un corps toxique

- **Facteurs toxico-dynamiques** : qui influencent la réponse de l'organisme en interférant avec la fixation du toxique sur ses sites d'action ou avec ses répercussions (exemple : affinités des récepteurs, processus de réparations)

Les facteurs influençant la réponse de l'organisme à un corps toxique

- **Facteurs toxicocinétiques** : plus nombreux et mieux connus, influencent davantage la concentration du toxique au voisinage des molécules cibles et ainsi la quantité de toxique.
- **Il existe 03 groupes** :
  - ✓ facteurs endogènes (biologiques),
  - ✓ facteurs exogènes (environnement) et
  - ✓ les caractéristiques physico-chimiques de la substance.

Les facteurs influençant la réponse de l'organisme à un corps toxique

Facteurs biologiques :

- **Absorption :**
  - Cutanée +++ (substances liposolubles: solvants)
  - Pulmonaire +++ (gaz, fumées, vapeur, aérosols…)
  - Digestive
  - Oculaire
  - Parentérale (étude expérimentale)

Les facteurs influençant la réponse de l'organisme à un corps toxique

Distribution

- Tissus
- Stockage dans certains tissus

Les facteurs influençant la réponse de l'organisme à un corps toxique

Excrétion

- Voies urinaires +++
- Biliaires +++
- Accessoirement : air expiré, sueur, les phanères, la salive, le lait et les sécrétions gastro-intestinales.

Les facteurs influençant la réponse de l'organisme à un corps toxique

Biotransformations

- Catalysées par des enzymes microsomiques
- Catalysées par des enzymes non microsomiques
- Réactions de conjugaison

Les facteurs influençant la réponse de l'organisme à un corps toxique

Les conséquences de ces biotransformations sont :

- Favoriser l'excrétion du corps chimique
- Formation d'un corps plus toxique (pesticides: organophosphorés)
- Réduction de la toxicité

Les facteurs influençant la réponse de l'organisme à un corps toxique

- Dans l'organisme la majorité des substances étrangères subissent des transformations métaboliques.
- Le **foie** est le principal site de métabolisation;
- La majorité des transformations métaboliques donne naissance à **des composés plus facilement excrétables,**
- Il existe des biotransformations qui donnent naissance à des **produits plus réactifs** que la molécule mère et donc **plus toxiques**
- (voie **détoxifiante** et/ ou voie **toxifiante**)

Les facteurs influençant la réponse de l'organisme à un corps toxique

Facteurs d'environnement :

- Sont des facteurs exogènes modifiant le devenir (absorption, distribution, biotransformation, excrétion) du toxique dans l'organisme
- Exemple : bruit, lumière, climat …

Les facteurs influençant la réponse de l'organisme à un corps toxique

Un corps chimique peut modifier le métabolisme d'un autre toxique, entraînant des interactions :

- **Effet de synergie** : quand les deux substances agissent en même temps, l'effet obtenu est plus grand que la simple somme des effets isolés.
- **Effet antagoniste** : une substance contrecarre les effets toxiques d'une autre substance jusqu'à, éventuellement, la neutralisation complète.
- **Effet additif** : l'effet observé n'est que la somme des effets de chaque substance prise isolément.

Les facteurs influençant la réponse de l'organisme à un corps toxique

- Les caractéristiques de la substance : la forme physico-chimique sous laquelle se présente la substance et entre en contact avec l'organisme, peut être déterminante dans le type de réaction de l'organisme.

- **Les mécanismes d'action**
  - Interférence avec le transport d'oxygène (action sur l'hémoglobine)
  - Interférence avec l'utilisation de l'oxygène et le stockage de l'énergie (synthèse de l'ATP)
  - Action sur les enzymes (Inhibition ,Stimulation)
  - Désordres métaboliques et troubles de l'équilibre acido-basique
  - Interférence avec le système immunitaire (Immunodépression, Immunostimulation, affections allergiques)
  - Hypersensibilité d'origine génétique

Evaluation de l’exposition aux agents chimiques dans l’industrie

- **Première approche : analyse de l’air**
  - **VLE valeur limite d’exposition ou (TLV):** threshold limit values. VLE correspond à une activité de 39 h hebdomadaire, appelée VME (valeur moyenne d’exposition) ou TLV-TWA (time weighted average)
  - **VLE-plafond ou TLV-Ceiling** . VLE calculée sur une durée brève ou TLV-STEL/15 mn : caustiques et toxiques nerveux
  - **CMA concentration maximale admissible** ou MAC maximum authorised concentration

Unités : mg/m3, p.p.m (parties par million), fibres/cm3.

Evaluation de l'exposition aux agents chimiques dans l'industrie

- **Deuxième approche : analyse des milieux biologiques** (sang, urine…): valeurs limites biologiques des expositions